



## 特許願

昭和48年11月15日

特許長官 殿

1. 発明の名称 ピリシン誘導体の製法

2. 発明者 オオサカシヒガシムヨシクヨザトチヨウ  
大阪府大阪市東住吉区湯里町102  
マエダリヨウゾウ  
前田量三 (ほか1名)3. 特許出願人 郵便番号 541  
オオサカシヒガシムヨシクヨザトチヨウ  
大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地  
(1921) 塩野義製薬株式会社  
ヨシトシガオオ  
代表者 吉利一雄4. 代理人 郵便番号 553  
大阪市福島区鷺洲上2丁目47番地  
塩野義製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)  
弁理士(6703) 岩崎光

## 5. 添付書類の目録

(1) 明細書 / 通  
(2) 委任状 / 通  
(3) 願書副本 / 通

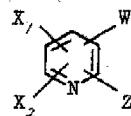
## 明細書

## 1. 発明の名称

ピリシン誘導体の製法

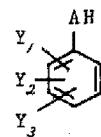
## 2. 特許請求の範囲

一般式



〔式中、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解によりCHRCOOH(但しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキサイドを

一般式



〔式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、

⑯ 日本国特許庁

## 公開特許公報

⑯ 特開昭 50-77375

⑯ 公開日 昭50.(1975) 6.24

⑯ 特願昭 48-128453

⑯ 出願日 昭48.(1973) 11.15

審査請求 未請求 (全6頁)

## 序内整理番号

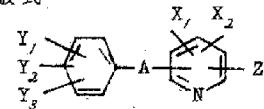
7306 44  
7043 44

## ⑯ 日本分類

16 E431  
30 B4⑯ Int.CI<sup>2</sup>C07D213/62  
C07D213/89  
C07D215/20  
C07D215/36II  
A61K 31/44  
A61K 31/47

およびY<sub>3</sub>はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕で示される化合物を反応させて

一般式



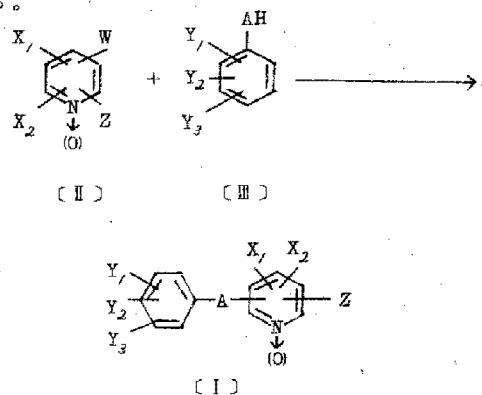
〔式中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、AおよびZは前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキサイドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリシン誘導体の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明はピリシン誘導体の製法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中

間体として有用なピリシン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピリシン誘導体またはそのN-オキサイドにフェノール化合物またはチオフェノール化合物を反応させてフェノキシピリシン誘導体またはチオフェニルピリシン誘導体あるいはそれらのN-オキサイドを得る点にあり、下記の一般式によつて示される。



〔式中、 $X_1$  および  $X_2$  はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは

芳香環を表わし、 $W$  はハロゲンまたは $\text{N}$ 位もしくは $\text{C}$ 位を置換するニトロ基を表わし、 $Z$  は加水分解により  $\text{CHRCOOH}$  (但し  $R$  は水素またはアルキル基を表わす。) になる基を表わし、 $A$  は酸素または硫黄を表わし、 $Y_1$ 、 $Y_2$  および  $Y_3$  はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシルメチル基または $\alpha$ -アルキルカルボキシメチル基となる基を有しており、かつハロゲン(例えば、臭素、塩素など)で置換されているまたは $\text{N}$ 位もしくは $\text{C}$ 位にニトロ基を有するピリシン誘導体またはそのN-オキサイド〔II〕にフェニル化合物〔III〕。すなわちフェノール類またはチオフェノール類を反応させてフェノキシピリシン誘導体もしくはチオフェニルピリシン誘導体ま

たはそれらのN-オキサイド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ピリシン誘導体またはそのN-オキサイド〔II〕は加水分解によりカルボキシルメチル基または $\alpha$ -アルキルカルボキシメチル基となる基(例えば、それぞのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エステルなど)を有しており、かつ同一または相異なる1～2個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど)で置換されていてもよいし、さらにそのピリシン環はベンゼン環のような芳香環またはシクロベンチル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と縮合していくてもよい。反応させるフェニル化合物〔III〕はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど)、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブ

チルオキシなど)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノなど)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素など)から選ばれる同一または相異なる1～3個の置換基を有していてもよい。またそのベンゼン環に縮合していくてもよい芳香環としてはベンゼン環が脂環として例えばシクロベンチル環またはシクロヘキシル環がそれぞれ例示される。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にピリシン誘導体またはそのN-オキサイド〔II〕にフェニル化合物〔III〕を縮合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、ピリシン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノールなど)中、室温ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類が反

特開 昭50-77375(3)

必要に応じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することが可能である。

応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物の場合は反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたピリジン誘導体およびそのN-オキサイド〔1〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエスチル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲して行われればよく、水またはその他の含水溶媒中、酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてN-オキサイドを使用しながら、N-オキサイドを目的化合物としない場合には各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのN-オキサイドはさらに分離、精製または製剤化の

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのN-オキサイド〔1〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

#### 実施例1

エチルヨー(6-クロロ-3-ピリジル)プロピオネート1.0g、フェノール2.2g、炭酸カリウム粉末0.0g、および酸化第二銅1.3gをピリジン10.0mlに加え、油浴中155°Cで15時

間反応させる。冷却後、ハイフロースーパーセル/脱色炭を用いて済過し、残渣をベンゼンで洗滌、洗液と済液を合する。溶媒を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、1.0%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗滌後乾燥し溶媒を留去する。残渣1.1gはシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン/ベンゼン(1:1)～ベンゼン溶出部より油状のエチルヨー(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオネート2.6gを得る。

本品を2.0%水酸化カリウム水溶液2.3mlとエタノール2.3mlの混液に溶解し室温で3時間かきませた後溶媒を留去する。残渣に水を加えて溶解した後塩酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭で処理後塩酸でpH3としエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると、2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸6.9gを得る。ヘキサン/エーテルより再結晶するとmp2.2～2.3°Cを示す。

#### 実施例2

フェノール1.0gおよび無水シメチルホルムアミド1.0mlの混液に氷冷下53%水素化ナトリウム0.61gを加えかきませる。水素化ナトリウムが溶解後エチルヨー(4-ニトロ-3-ピリジル)プロピオネートN-オキサイド2.4gを加え10～25°Cで1時間かきませ、次いで溶媒を留去する。残渣に氷水を加えた後塩析し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後溶媒を留去し残渣2.2gをメタノールに溶解し、ラニニツケルムに2.25時間接触還元した後触媒を済去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチルヨー(4-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオネート1.6gを得る。

本品を2.0%水酸化カリウム水溶液5mlおよびエタノール5mlの混液に溶解し、室温で3時間かきませた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭処理後塩酸でpH4とし析出する結晶

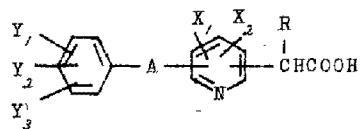
を沪取する。エーテルより再結晶し<sup>45</sup>～<sup>46</sup>～

146°Cの2-(4-フエノキシ-3-ピリジル

)プロピオン酸を得る。

実施例3-79

実施例1と同様に反応処理し下記の化合物を得



(以下余白)

| 実施例<br>No. | Y <sub>1</sub>                  | Y <sub>2</sub> | Y <sub>3</sub> | -A- | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | R | -CHCOOH | R  | T <sub>g</sub> (°C) |
|------------|---------------------------------|----------------|----------------|-----|----------------|----------------|---|---------|----|---------------------|
| 3          | H                               | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | H  | 93～94               |
| 4          | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | H  | 152～153             |
| 5          | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 119～120             |
| 6          | H                               | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 98～99               |
| 7          | 3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | H  | 123～124             |
| 8          | 2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | H  | 133～134             |
| 9          | 2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 107.5～108.5         |
| 10         | 3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 84～85               |
| 11         | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 3       | Me | 110～111             |
| 12         | H                               | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 3       | Me | 94～95               |
| 13         | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 3       | Me | 114～115             |
| 14         | H                               | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 2       | Me | 135～136             |
| 15         | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 2       | Me | 80～81               |
| 16         | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-S | H              | H              | H | 4       | Me | 64～65               |
| 17         | 4-Me                            | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 129～130             |
| 18         | 4-Me                            | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 101～102             |
| 19         | H                               | H              | H              | 6-S | H              | H              | H | 3       | Me | 114.5～115           |
| 20         | 4-Me                            | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 3       | Me | 98～99               |
| 21         | H                               | H              | H              | 2-S | H              | H              | H | 4       | Me | 140～141             |
| 22         | 4-Me                            | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 3       | Me | 155                 |
| 23         | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Et | 92～93               |
| 24         | 4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 3       | H  | 116～117             |
| 25         | 3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 3       | Me | 106～107             |
| 26         | 4-CN                            | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 105～106             |
| 27         | 4-O <sub>2</sub>                | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 3       | Et | 23.6                |
| 28         | 4-COOH                          | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 154～156             |
| 29         | 3-CF <sub>3</sub>               | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | Ca. 15.5～157        |
| 30         | 4-O <sub>2</sub>                | H              | H              | 6-S | H              | H              | H | 3       | Me | Ca. 50              |
| 31         | 4-COOH <sub>2</sub>             | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | 160～162(溶液)         |
| 32         | 4-OH                            | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 4       | Me | Ca. 187～189         |
| 33         | 4-OAc                           | H              | H              | 2-0 | H              | H              | H | 3       | Me | 132.5～133.5         |
| 34         | 4-OAc                           | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 3       | Me | Ca. 14.5            |
| 35         | 4-OH                            | H              | H              | 6-0 | H              | H              | H | 3       | Me | Ca. 20.5            |

| 実施例<br>No. | Y <sub>1</sub>           | Y <sub>2</sub> | Y <sub>3</sub> | -A-                                   | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | R           | -CH <sub>2</sub> COOH | R          | mp(°C)                                | R                 |                |                |      |    |            |            |              |       |
|------------|--------------------------|----------------|----------------|---------------------------------------|----------------|----------------|-------------|-----------------------|------------|---------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|------|----|------------|------------|--------------|-------|
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       |            |                                       | Y <sub>1</sub>    | Y <sub>2</sub> | Y <sub>3</sub> |      |    |            |            |              |       |
| 6.9        | 2,3- $(\text{CH}_2)_4$ - | H              | 6-0            | H                                     | H              | 3              | Me          | Ca                    | 6,5-7,6,6d | 3.6                                   | 4-NO <sub>2</sub> | H              | 2-0            | H    | H  | 4          | Me         | 11,5-11,6d   |       |
| 7.0        | 3,4-ベンジ                  | H              | 6-0            | H                                     | H              | 3              | Me          | 1,2,0,5-1,2,5         | 3.7        | 4-NH <sub>2</sub>                     | H                 | 2-0            | H              | H    | 4  | Me         | 13,2-13,3d |              |       |
| 7.1        | 2,3-ベンジ                  | H              | 6-0            | H                                     | H              | 3              | Me          | 1,3,1-1,3,2           | 3.8        | 4-NHAc                                | H                 | 2-0            | H              | H    | 4  | Me         | 14,2-14,3d |              |       |
| 7.2        | H                        | H              | 6-0            | 4-Me                                  | 5-Me           | 3              | Me          | 1,4,4-1,4,5           | 3.9        | ※ <sup>1</sup>                        | H                 | 2-0            | H              | H    | 4  | Me         | 13,8-13,7d |              |       |
| 7.3        | H                        | H              | 2-0            | 5,6-ベンジ                               | 4-             | Me             | Ca          | 2,1,6-2,7             | 4.0        | ※ <sup>2</sup>                        | H                 | 2-0            | H              | H    | 4  | Me         | 20,6-20,8d |              |       |
| 7.4        | H                        | H              | 6-0            | 4,5-ベンジ                               | 3              | Me             | 1,2,2-1,2,3 | 4.1                   | 4-Br       | H                                     | 6-0               | H              | H              | 3    | Me | 11,9-12,0  |            |              |       |
| 7.5        | H                        | H              | 6-0            | 4,5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | 3              | Me             | 1,5,1-1,5,2 | 4.2                   | 3,4-ベンジ    | H                                     | 2-0               | H              | H              | 4    | Me | 13,8-13,9d |            |              |       |
| 7.6        | 3,4- $(\text{CH}_2)_3$ - | H              | 6-0            | H                                     | H              | 3              | Me          | 1,2,2,5-1,2,5         | 4.3        | 4-CN                                  | H                 | 6-0            | H              | H    | 3  | Me         | 12,0-12,1  |              |       |
| 7.7        | 3-Me                     | H              | 6-0            | H                                     | H              | 3              | Me          | 6,9-5-7,0,5           | 4.4        | H                                     | H                 | 5-0            | H              | H    | 3  | Me         | 13,5-13,5  |              |       |
| 7.8        | H                        | H              | 6-0            | 2-Me                                  | 4-Me           | 3              | Me          | Ca                    | 2,1,8d     | 4.5                                   | H                 | H              | 6-0            | 4-Me | H  | 3          | Me         | 13,5-13,6    |       |
| 7.9        | H                        | H              | 6-0            | H                                     | H              | 3              | H           | 8,3,5-8,5             | 4.6        | H                                     | H                 | 6-0            | 2-Me           | H    | 3  | Me         | 9,2-9,3    |              |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 4.7        | 2-Me                                  | 3-Me              | H              | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 11,5-11,6    |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 4.8        | 2-CN                                  | H                 | 6-0            | H              | H    | 3  | Me         | 9,6-9,7    |              |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 4.9        | 2-Me                                  | H                 | 6-0            | H              | H    | 3  | Me         | 6,5-6,7    |              |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.0        | 3-Me                                  | H                 | 6-0            | H              | H    | 3  | Me         | 8,1-8,2    |              |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.1        | 3-Me                                  | 5-Me              | H              | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 1,2,0-1,2,1  |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.2        | 3-Me                                  | 4-Me              | H              | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 9,0-9,1      |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.3        | 4-iso-Bu                              | H                 | 6-0            | H              | H    | 3  | Me         | 7,7-7,8    |              |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.4        | 2-Me                                  | 3-Me              | H              | 2-0            | H    | H  | 4          | Me         | 8,6-8,7d     |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.5        | 2-Me                                  | 3-Me              | H              | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 1,2,0-1,2,1  |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.6        | H                                     | H                 | 6-0            | 5-Me           | H    | H  | 3          | Me         | 1,07-1,08    |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.7        | 2-Me                                  | 5-Me              | H              | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 19,5d        |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.8        | 2-Me                                  | 4-Me              | H              | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | Ca           | 20,2d |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 5.9        | 2-Me                                  | 5-Me              | 5-Me           | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 1,28-1,29    |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.0        | 2-Me                                  | 4-Me              | 5-Me           | 6-0            | H    | H  | 4          | Me         | 1,2,3-1,2,4  |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.1        | 3-Me                                  | 4-Me              | 5-Me           | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 1,5,5-1,5,6  |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.2        | 2-Me                                  | 3-Me              | 4-Me           | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 1,35-1,36    |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.3        | 2-Me                                  | 4-Me              | 5-Me           | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | Ca           | 6,9d  |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.4        | 3-Me                                  | 4-Me              | 5-Me           | 6-0            | H    | H  | 3          | Me         | 1,2,5-1,2,6d |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.5        | 2-Me                                  | 4-Me              | 5-Me           | 6-0            | H    | H  | 4          | Me         | 1,2,6-1,2,7d |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.6        | 3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | H                 | 6-0            | H              | H    | 3  | Me         | Ca         | 6,9d         |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.7        | 2-Me                                  | 3-Me              | 4-Me           | 2-0            | H    | H  | 4          | Me         | 1,2,5-1,2,6d |       |
|            |                          |                |                |                                       |                |                |             |                       | 6.8        | 3-Me                                  | 4-Me              | 5-Me           | 2-0            | H    | H  | 4          | Me         | 1,2,6-1,2,7d |       |

※<sup>1</sup> : 4-NHCOEt      ※<sup>2</sup> : 4-NHCOAn

上記表中で用いられる略号は下記の意味を表わす。

Me: メチル基      Met: メトキシ基      Et: エチル基  
 Iso-Bu: イソブチル基      Ac: アセチル基      An: アニリノ基  
 Ca: カルシウム塩      Af: アルミニウム複合体      d: 分解点  
 (以下余白)

特開 昭50-77375(6)

6.前記以外の発明者

キシワグシ ヒガシガオカチヨウ  
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の55  
ヒロセカツミ  
庄瀬勝己

なお、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ 欄の例えば2-0とはベンゼン環の4位をクロル基が置換していることを表わし、同様に $X_1$ および $X_2$ 欄ではピリシン環上の置換基を表わす。-A-欄においては例えば2-0はピリシン環の2位がエーテル結合していることを表わす。

実施例80-82

接触還元の工程を除いてはすべて実施例2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

2-[(2-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸N-オキサイド、mp 171～172°C。

2-[(2-フエノキシ-4-ピリジル)プロピオン酸N-オキサイド、mp 100～101°C(分解)。

2-[(6-(4-クロルフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸N-オキサイド、mp 186～187°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆



手 続 换 正 書

(意見書に代えて)

昭和48年2月11日

特許庁長官 殿

1.事件の表示 昭和48年特許願第128453号

2.発明の名称

ピリシン誘導体の製法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4.代理人

住所 大阪市福島区鶴洲上2丁目42番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703)岩崎光隆

生拒絶理由通知の日付 昭和一年 月 日(発送日)



5.補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6.補正の内容

(1)明細書第14頁末行の次に下記の文を挿入する。

「注:上記表中のカルシウム塩は実施例2-2のものが水和物、実施例2-1が半水和物、実施例3-0および3-5がノ水和物、実施例5-9、6-6、6-9、7-3および7-8が1/5水和物、実施例1-4、1-5、2-9、3-3、5-7および5-8が2水和物であり、実施例3-2および3-4のものがノ水和物である。」

以 上

特許法第17条の2による補正の掲載  
昭和48年特許願第128453号(特開昭

50-77375号 昭和50年6月24日

発行公開特許公報 50-774 (号掲載) については特許法第17条の2による補正があったので下記の通り掲載する。

| Int.CP.       | 識別<br>記号 | 府内整理番号  |
|---------------|----------|---------|
| c070213/62    |          | 7138 4c |
| 213/89        |          | 7138 4c |
| 215/20        |          | 7306 4c |
| 215/36        |          | 7306 4c |
| II A61K 31/44 |          | 6617 4c |
| 31/47         |          | 6617 4c |

#### 5.補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の補正。

#### 6.補正の内容

- (1)特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2)明細書6頁7行目の「ベンゼン環が脂環として例えば」を「ベンゼン環が、また脂環としては例えば」に訂正する。
- (3)同書15頁下から3行目と2行目の間に下記の文を挿入する。

#### 「実施例8.3～8.9

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。

2-[6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-  
-ピリジル]プロピオン酸、mp 81.5～82.5°C  
2-[6-(4-アセチルオキシフェノキシ)-3-  
-3-ピリジル]プロピオン酸、161～162  
°C  
2-[6-(4-イソプロピルフェノキシ)-  
-3-ピリジル]プロピオン酸、89～91°C

#### 手続補正書

(意見書に代えて)

昭和55年3月12日

特許庁長官 殿

1.事件の表示 昭和48年特許願第128453号

2.発明の名称

ピリジン誘導体の製法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4.代理人

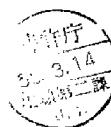
住所 大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号

塩野義製薬株式会社 特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩崎光隆

女拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発送日)



2-[6-(4-ブロピルフェノキシ)-3-

-ピリジル]プロピオン酸、mp 81.5～82.5°C

2-[6-(4-メチルフェノキシ)-3-

-ピリジル]プロピオン酸、mp 72～73°C

2-[6-(4-エチルフェノキシ)-3-

-ピリジル]プロピオン酸、mp 67～71°C

2-[6-(2-イソブチルフェノキシ)-3-

-ピリジル]プロピオン酸カルシウム、mp 44～

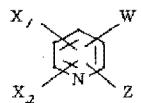
71°C(分解)

以上

(別紙)

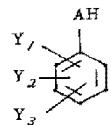
## 2特許請求の範囲

一般式



〔式中、 $X_1$ および $X_2$ はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、 $W$ はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、 $Z$ は加水分解により $CHRCOOH$ （但し $R$ は水素またはアルキル基を表わす。）になる基を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキシドに

一般式

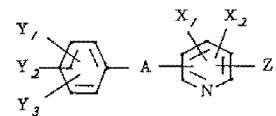


〔式中、 $A$ は酸素または硫黄を表わし、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、および $Y_3$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

シ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕

で示される化合物を反応させて

一般式



〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $A$ および $Z$ は前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキサドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリシン誘導体の製法。

(以上)